

WYTYCZNE/GUIDELINES

Terapia biologiczna astmy – stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP)

Biological therapy of asthma – position statement of Polish Allergy Society (PTA) and Polish Society of Lung Diseases (PTChP)

Barbara Rogala¹, Maciej Kupczyk², Grażyna Bochenek³, Paweł Śliwiński⁴, Marcin Moniuszko⁵,
Joanna Glück¹, Rafał Dobek⁴, Marek Kulus⁶

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

²Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

³II Katedra Chorób Wewnętrznych im. prof. A. Szczeklika, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie, Polska

⁴II Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Polska

⁵Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

⁶Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

STRESZCZENIE

Terapia biologiczna jest przełomowym elementem postępu w leczeniu wielu chorób, w tym astmy. W dokumencie przedstawiono stan wiedzy dotyczący immunopatofizjologii astmy uzasadniający stosowanie aktualnie rekomendowanych leków biologicznych, których celem jest supresyjne oddziaływanie na aktywność mediatorów zapalenia zależnego od komórek T2. Zwrócono również uwagę na toczące się badania ukierunkowane na aktywność komórek nie-T2. Przedstawiono dane wskazujące na bezpieczeństwo i skuteczność terapii biologicznej, uwzględniając sytuacje kliniczne związane z epidemią COVID-19. Omówiono zasady kwalifikacji do terapii biologicznej oparte na zróżnicowaniu fenotypu i endotypu astmy.

SŁOWA KLUCZOWE

astma ciężka, immunopatofizjologia, leki biologiczne, skuteczność, bezpieczeństwo.

ABSTRACT

Biological therapy is the breakthrough in the management of spectrum of various diseases. It also concerns asthma therapy. The data regarding the role of biologics in the treatment strategy of severe asthma are presented. The overview on how mediators of type 2 inflammation drives the pathology of the disease is given. It justifies the biological treatment options approved. The development of treatment strategy targeting non-type 2 inflammation is also highlighted. The data regarding the risk and safety of biologics are discussed. Document

includes the featured rules of the classification of patients with severe asthma to this reliable and efficient therapy. The outlook how to perceive the safety of biologics in the time of COVID-19 epidemic is also given.

KEY WORDS

severe asthma, immunopathology, biologics, efficacy, safety.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. med. Barbara Rogala, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii
Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel. +48 32 789 46 41,
e-mail: b_rogala@pro.onet.pl

LEKI BIOLOGICZNE W ASTMIE – DEFINICJE I PROCES PRODUKCJI

Zgodnie z definicją przyjętą przez Europejską Agencję ds. Leków (*European Medicines Agency* – EMA) lekami biologicznymi nazywamy te leki, które zostały wytworzone przez żywe organizmy, jednokomórkowe lub wielokomórkowe. Niekiedy w szerszym ujęciu określenie „leki biologiczne” odnosi się zarówno do produktów pochodzących z żywych organizmów wytworzonych z użyciem metod biotechnologicznych, jak i do tych, które zostały pobrane od dawcy, a następnie poddane procesom umożliwiającym ich podanie biorcy.

W przypadku astmy lekami biologicznymi przyjęto nazywać substancje wyprodukowane przez komórki żywych organizmów, które na skutek odpowiedniej modyfikacji są w stanie łączyć się z określonymi cząsteczkami i istotnie modulować ich funkcję. Innymi słowy – zadaniem leków biologicznych w astmie jest precyzyjna eliminacja określonego, istotnego elementu kaskady złożonych procesów regulujących reakcję zapalną dróg oddechowych leżącą u podłoża przewlekłego charakteru astmy. Dotychczas głównymi punktami uchwytu dla leków biologicznych w astmie są przeciwciała (IgE), interleukiny (m.in. IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, TSLP) oraz receptory komórkowe (m.in. receptory dla IL-2, IL-4, IL-5, IL-13).

Warto zaznaczyć, że większość z dotychczas stosowanych w leczeniu astmy lub pozostających jeszcze w fazie rozwoju leków biologicznych to tak zwane przeciwciała monoklonalne. Termin ten oznacza immunoglobuliny, które są produkowane przez jeden rodzaj komórek i zwykle wykazują swoistość tylko w stosunku do określonego antygeny. Na przykład omalizumab (przeciwciało skierowane przeciwko immunoglobulinie IgE), mepolizumab (przeciwciało przeciwko IL-5) oraz benralizumab (przeciwciało przeciwko receptorowi dla IL-5) to immunoglobuliny na-

leżące do klasy IgG1, które są wytwarzane metodą rekombinacji DNA w liniach komórek pochodzących z jajnika chomika chińskiego (*Chinese hamster ovary* – CHO). To właśnie odpowiednie metody modyfikacji DNA „nakazują” tym komórkom produkcję tej lub innej immunoglobuliny (przeciwciała), która jest przez nie wydzielana do medium hodowlanego, następnie stamtąd pozyskiwana, oczyszczana i poddawana odpowiednim modyfikacjom, często kluźowym dla jej dalszego działania.

Konieczność zaangażowania do produkcji przeciwciał monoklonalnych zarówno złożonych metod biotechnologicznych, jak i wysokiej jakości procesów izolacji i puryfikacji wymaga nowoczesnej, rozbudowanej, certyfikowanej oraz kosztownej infrastruktury. Są to czynniki, które wpływają w naturalny sposób na stosunkowo wysoką cenę tych produktów, ograniczającą niekiedy ich szerszą dostępność.

ASTMA CIĘŻKA – DEFINICJA I DANE EPIDEMIOLOGICZNE

Dane epidemiologiczne dotyczące występowania astmy ciężkiej różnią się pomiędzy poszczególnymi krajami. W USA częstość występowania astmy szacuje się na 7,6% wśród dorosłych i 8,4% wśród dzieci. W krajach Unii Europejskiej liczby te wynoszą odpowiednio 8,2% oraz 9,4%. Jednak to astma ciężka przykuwa najwięcej uwagi. Relatywnie niewielka grupa chorych, której ona dotyczy, obciążona jest wysokim ryzykiem zaostrzeń, hospitalizacji i śmierci, a także ma nieproporcjonalnie duży udział w generowaniu kosztów i angażowaniu zasobów opieki zdrowotnej. Szacuje się, że 50–80% całkowitych kosztów opieki nad chorymi na astmę i powiązanych z tym innych wydatków może być przypisane chorym na astmę ciężką. Częstość występowania astmy ciężkiej wśród ogółu chorych na astmę w krajach europejskich ocenia się na 5–10%. Warto jednak zauważyć, że podstawa tego osza-

cowania nie jest jasna z kilku powodów. Definicja ciężkiej astmy była z biegiem czasu zmieniana, a szerzej akceptowany przez ekspertów konsensus w tej sprawie pojawił się całkiem niedawno. Ponadto częstość występowania ciężkiej astmy oceniano często na podstawie danych z wyspecjalizowanych ośrodków opiekujących się zazwyczaj ciężko chorymi pacjentami, a rzadko kohortami chorych reprezentatywnymi dla całej społeczności.

W 2015 r. grupa badaczy z Holandii jako pierwsza oszacowała względne rozpowszechnienie ciężkiej astmy odpornej na leczenie na 3,6% w dobrze udokumentowanej kohorcie ogółu dorosłych chorych na astmę objętych opieką zdrowotną. W kolejnym badaniu opartym na analizie elektronicznej bazy danych oszacowano częstość występowania ciężkiej astmy na 4,65% ogółu chorych na astmę w wieku 20–70 lat. Wśród nich 33% dodatkowo spełniało kryteria ciężkiej niekontrolowanej astmy. W przeglądzie systematycznym piśmiennictwa przeprowadzonym na podstawie analizy 195 publikacji oceniono, że rozpowszechnienie ciężkiej niekontrolowanej astmy wśród ogółu chorych z ciężką astmą może sięgać nawet 87,4% w zależności od przyjętych kryteriów kontroli astmy. Rozpowszechnienie ciężkiej niekontrolowanej astmy wśród ogółu chorych na astmę różni się między badaniami i krajami głównie z powodu różnic w przyjętej klinicznej i epidemiologicznej definicji ciężkiej niekontrolowanej astmy. Rozpiętość publikowanych wyników wynosi od 0,7% w Holandii [definicja to hospitalizacja lub krótka terapia doustnymi glikokortykosteroidami (GKS)] do 49,2% w USA (definicja to wynik ACT < 20 w dwóch badaniach w odstępie 6 miesięcy).

W badaniach posługujących się kryteriami ciężkiej niekontrolowanej astmy wg raportu GINA jej rozpowszechnienie wśród ogółu chorych na astmę szacowano między 1,8% a 38,9%. W związku z tak dużą rozpiętością szacunków wydaje się, że najbliższe prawdy są wyniki uzyskane w ośmiu największych badaniach populacyjnych oceniających kohorty chorych o liczebności od 4755 do 36 649 osób, w których podstawą rozpoznania ciężkiej niekontrolowanej astmy była definicja wg GINA. W tej grupie badań odsetek chorych z ciężką niekontrolowaną astmą wśród wszystkich chorych na astmę wahał się od 3,2% we Francji do 10% w USA. Częstość występowania ciężkiej niekontrolowanej astmy w populacji ogólnej była szacowana na 0,03% w badaniu amerykańskim, w którym ciężką niekontrolowaną astmę rozpoznawano przy co najmniej 2 zaostrzeniach choroby w ciągu roku.

UZASADNIENIE IMMUNOLOGICZNE TERAPII BIOLOGICZNEJ

Spaczona reaktywność układu odpornościowego w wielu chorobach jest zjawiskiem kompleksowym. Doty-

czy to również astmy, którą charakteryzuje heterogenność patofizjologii, zróżnicowany przebieg kliniczny, stopień zaburzeń wentylacji i odmienna u różnych chorych odpowiedź na leczenie. Upośledzenie funkcjonowania złożonego mechanizmu homeostazy immunologicznej zarówno na poziomie reakcji swoistych, jak i nieswoistych jest przyczyną wystąpienia astmy.

Wprowadzenie w ostatnich latach do terapii wielu chorób, w tym astmy, leków biologicznych jest przełomem w medycynie. Leki te korygują spaczoną reaktywność immunologiczną stanowiącą podstawę patofizjologii choroby, modulują kaskadę reakcji zapalnej poprzez oddziaływanie na funkcję aktywnych biologicznie białek.

Celem terapii biologicznej w astmie jest immunoglobulina E, cytokiny i ich receptory. Takie podejście terapeutyczne jest uzasadnione immunopatofizjologią choroby. Heterogenność tego zjawiska wskazuje na konieczność identyfikacji kilku endofenotypów choroby. Wyróżnia się astmę rozwijającą się w mechanizmie zależnym od T2; alergiczną eozynofilową i niealergiczną nieeozynofilową oraz astmę niezależną od mechanizmów T2; neutrofilową, mieszaną granulocytarną i ubogogranulocytarną. Ponad 50% przypadków to astma eozynofilowa.

Za rozwój reakcji zapalnej w obrębie drzewa oskrzelowego odpowiada kilka kluczowych patomechanizmów. Główną rolę w tym zjawisku odgrywają limfocyty T, mastocyty i eozynofile, które w stanie aktywacji uwalniają szereg cytokin i mediatorów. Podstawowym elementem patomechanizmu astmy alergicznej jest alergizacja związana z produkcją swoistych IgE, które za pośrednictwem receptora na powierzchni komórek tucznych odpowiadają za degranulację tych komórek i uwalnianie szeregu mediatorów. Kolejno dochodzi do napływu eozynofili i rozwoju zapalenia. Immunoglobulina ta poprzez wiązanie ze swoistym receptorem również na limfocytach B, bazofilach i komórkach dendrytycznych odpowiada za wtórną amplifikację reakcji zapalnej.

Limfocyty typu T2 i ich cytokiny odgrywają dominującą rolę w alergii z kręgu atopii, również w astmie. Kluczową funkcję w polaryzacji limfocytów T w kierunku odpowiedzi T2 pełni IL-4. Cytokina ta jest zaangażowana w promowanie migracji limfocytów Th2 i eozynofili do tkanek oraz aktywację komórek dendrytycznych. Receptor o swoistości wobec IL-4 jest obecny na wielu komórkach istotnych w patofizjologii astmy, w tym na komórkach CD4/CD8, limfocytach T, B, makrofagach, komórkach nabłonka oddechowego, komórkach kubkowych i mięśniach gładkich oskrzeli. Klasyczne cytokiny odpowiedzi zależnej od T2 to: IL-4, IL-5 i IL-13. Cytokiny IL-4, IL-5 i IL-13 uwalniane są również przez komórki ILC2 (*innate lymphoid cells type 2*, komórki limfoidalne wrodzonej odporności typu 2), eozynofile, makrofagi, bazofile i komórki tuczne. Aktywacja komórek ILC2 może

TABELA 1. Diagnostyka różnicowa astmy oskrzelowej w zależności od wieku pacjenta

Wiek [lata]	Jednostka chorobowa	Objawy
6–11	ciało obce w drogach oddechowych	nagły początek, zlokalizowane świsty
	wrodzone wady serca	zmiany osłuchowe nad sercem
	dysplazja oskrzelowo-płucna	u wcześniaków, objawy od urodzenia
	mukowiscydoza	kaszel, nadprodukcja śluzu, objawy ze strony innych narządów i układów
	rozstrzenie oskrzeli	produktywny kaszel, nawracające infekcje
12–39	zapalenie zatok	splywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, uczucie blokady nosa, cechy zapalenia zatok
	dysfunkcja fałdów głosowych	duszność, stridor wdechowy
	hiperwentylacja	zawroty głowy, parestezje
	rozstrzenie oskrzeli	produktywny kaszel, nawracające infekcje
	wrodzone wady serca	zmiany osłuchowe nad sercem
	ciało obce w drogach oddechowych	nagły początek, zlokalizowane świsty
	niedobór $\alpha 1$ -antytrypsyny	duszność, wywiad rodzinny, wczesny rozwój rozedmy płuc
40+	dysfunkcja fałdów głosowych	duszność, stridor wdechowy
	przewlekła obturacyjna choroba płuc	kaszel, odkrztuszanie wydzieliny, duszność wysiłkowa, palenie w wywiadzie
	rozstrzenie oskrzeli	produktywny kaszel, nawracające infekcje
	niewydolność krążenia	duszność wysiłkowa, objawy nocne, nykturia, obrzęki
	kaszel polekowy (inhibitory konwertazy angiotensyny)	ustępuje po modyfikacji farmakoterapii
	zatorowość płucna	nagły początek, duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie
	obturacyjny bezdech senny	duszność, senność, chrapanie w nocy

prowadzić do rozwoju zapalenia eozynofilowego. Komórki te uwalniają podobne cytokiny, takie jak Th2, IL-4, IL-4, IL-13. Komórki ILC2 są aktywowane przez alarminy IL-25, IL-33 oraz białko TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*, limfopoetyna zrębu grasicy) pod wpływem czynników środowiskowych (zanieczyszczenia powietrza, dym papierosowy, bakterie i wirusy) bez udziału swoistych IgE, czyli w mechanizmie bez alergizacji.

Interleukina 5 jest kluczową cytokiną odpowiedzialną za różnicowanie i przeżycie eozynofili, warunkuje zarówno eozynofilię tkankową, jak i obwodową. IL-5 odpowiada za różnicowanie się eozynofili z komórek progenitorowych. Dojrzałe komórki uwalniane są do krwiobiegu i pod wpływem czynników chemotaktycznych napływają do tkanek. IL-5 odpowiada za dojrzewanie, migrację i aktywację eozynofili w procesie zapalenia.

Chociaż klasyczne postaci astmy są mediowane aktywnością komórek typu T2, to jednak są postaci choroby, w których przeważa zapalenie neutrofilowe związane z funkcją limfocytów Th17 oraz cytokiny IL-17. Molekularny endotyp tej niezależnej od T2 astmy jest niedosta-

TABELA 2. Czynniki wpływające na stopień kontroli astmy

Choroby współistniejące
przewlekłe zapalenie zatok, polipy nosa, alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa, depresja, refluks żołądkowo-przełykowy, otyłość lub nadwaga, dysfunkcja fałdów głosowych
Alergeny i czynniki środowiskowe
alergeny w domu (roztocze, zwierzęta, pleśnie, pokarmy), alergen zawodowy (izocyjaniany, lateks, mąka), dym papierosowy (narażenie czynne i bierne), zanieczyszczenie środowiska
Stosowane leki
nadwrażliwość na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, β -bloker, inhibitory konwertazy angiotensyny
Czynniki zależne od pacjenta
poprawna technika inhalacji, stosowanie się do zaleceń lekarskich, steroidofobia
Czynniki psychospołeczne
stres, sytuacja w domu i w pracy, uwarunkowania psychospołeczne, choroba przewlekła

tecnie poznany, co utrudnia jednoznaczne określenie celu terapii biologicznej u chorych.

ZASADY KWALIFIKACJI DO TERAPII BIOLOGICZNEJ

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA ASTMY CIĘŻKIEJ

W związku z niedostateczną skutecznością leczenia astmy 4. stopnia wg GINA [co najmniej umiarkowanymi dawkami wziewnych GKS (wGKS) plus długo działającymi inhibitorami receptora β 2-adrenergicznego (LABA)] pacjent powinien być skierowany do ośrodka specjalistycznego w celu pogłębienia diagnostyki różnicowej oraz rozważenia włączenia dodatkowego leczenia. W większości przypadków astmy udaje się osiągnąć optymalną kontrolę choroby, stosując niskie lub umiarkowane dawki wGKS. Konieczność stosowania wysokich dawek wGKS dla lekarza praktyka powinna być sygnałem alarmowym. Trudności w osiągnięciu optymalnej kontroli astmy nie zawsze muszą wynikać z ciężkiego przebiegu choroby, lecz mogą być związane z objawami chorób współistniejących (np. przewlekłego zapalenia zatok, refluksu żołądkowo-przełykowego), narażeniem na działanie czynników środowiskowych lub zawodowych (alergeny, zanieczyszczenie powietrza, dym tytoniowy), aspektami praktycznymi (np. brak stosowania się do zaleceń lekarskich, nieprawidłowa technika inhalacji leków wziewnych). Podejrzenie astmy ciężkiej wymaga przeprowadzenia diagnostyki różnicowej (tab. 1) oraz wykluczenia czynników utrudniających osiągnięcie optymalnej kontroli choroby (tab. 2). Błędem jest intensyfikacja terapii astmy, szczególnie kwalifikacja do terapii biologicznej, bez pogłębienia diagnostyki różnicowej oraz oceny potencjalnego wpływu chorób współistniejących i innych czynników utrudniających osiągnięcie dobrej kontroli choroby. Standardy diagnostyki i terapii astmy GINA oraz zalecenia GINA dotyczące astmy trudnej do leczenia i ciężkiej opisują etapy postępowania przy podejrzeniu ciężkiej postaci choroby.

W przypadku braku optymalnej kontroli astmy pierwszym etapem postępowania w poradni specjalistycznej lub podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) jest potwierdzenie rozpoznania, optymalizacja leczenia (farmakoterapia i metody niefarmakologiczne, edukacja, ocena techniki inhalacji, walka z nałogiem palenia) oraz ocena odpowiedzi w kolejnych 3–6 miesiącach obserwacji. Jeśli rozpoznanie astmy jest pewne i wszelkie metody optymalizacji postępowania z chorym nie poprawiły kontroli choroby, kolejnym etapem jest ocena fenotypu lub endotypu astmy i ewentualna kwalifikacja do terapii biologicznej prowadzona w warunkach opieki specjalistycznej w ośrodku doświadczonym w diagnostyce i leczeniu astmy ciężkiej. Następnie zaleca się ocenę odpowiedzi na leczenie i dalszą

opiekę w ośrodku specjalistycznym lub w POZ w ścisłej współpracy z ośrodkiem specjalistycznym.

ENDOTYPOWANIE ASTMY CIĘŻKIEJ

Chorzy z podejrzeniem ciężkiej postaci astmy powinni być kierowani na konsultację lub znajdować się pod opieką specjalistyczną (specjalista alergolog lub pulmonolog) w ośrodku mającym doświadczenie w leczeniu chorych z astmą ciężką. Pierwszym krokiem oceny endotypu choroby powinno być określenie, czy w jej patomechanizmach przeważa zapalenie typu 2. Według standardów GINA pośrednie markery tego typu zapalenia to liczba eozynofili w krwi obwodowej ≥ 150 komórek/ μ l, stężenie tlenku azotu w powietrzu wydechowym FeNO > 20 ppb, eozynofilia w płwocinie $\geq 2\%$, dobra odpowiedź na dotychczas stosowane leczenie za pomocą GKS (wziewnych i doustnych). Z praktycznego punktu widzenia istotna jest ocena cech atopii lub alergii w obrazie klinicznym choroby oraz współistnienie alergicznego nieżyty błony śluzowej nosa. Cechy te, tzw. marsz alergiczny, w wywiadzie są istotne w rozpoznaniu endotypu T2-zależnego i dalszej kwalifikacji do terapii biologicznej. Jeśli taka terapia nie jest osiągalna, to niezależnie od endotypu astmy można zintensyfikować leczenie poprzez zastosowanie wysokich dawek wGKS i dołączenie doustnych GKS. Zanim zostaną włączone doustne GKS, na 5. stopniu intensywności terapii, eksperci zalecają chorym w wieku ≥ 6 lat, z dodatnim wywiadem w kierunku zaostrzeń włączenie tiotropium (w formulacji SpirivaTM RespiMat). W leczeniu biologicznym w zależności od endotypu astmy możliwe jest zastosowanie: omalizumabu (anty-IgE) w ciężkiej astmie alergicznej, mepolizumabu, reslizumabu (anty-IL-5) lub benralizumabu (anty-IL-5R) w astmie eozynofilowej i dupilumabu (anty IL-4R) w ciężkiej astmie eozynofilowej T2-zależnej. W przypadku endotypu astmy niezależnego od T2 autorzy standardów GINA zalecają ponowną ocenę techniki inhalacji, potencjalnej ekspozycji na alergeny i zanieczyszczenia, w tym na dym tytoniowy, ocenę współistnienia astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, rozstrzeni oskrzeli (pogłębienie diagnostyki obrazowej, w tym HRCT), dołączenie do terapii tiotropium i/lub makrolidów (uwaga: w Polsce obecnie żaden z dostępnych preparatów makrolidów nie ma we wskazaniu takiego zastosowania ani refundacji). Alternatywę może stanowić termoplastyka oskrzeli, w praktyce dostępna wyłącznie w nielicznych ośrodkach specjalistycznych. Ze względu na obciążenia dla pacjenta i systemu opieki zdrowotnej wynikające ze stosowania doustnych GKS, w przypadku astmy ciężkiej intensyfikacja leczenia powinna w pierwszej kolejności uwzględniać włączenie terapii biologicznej, a nie stosowanie doustnych

GKS. W przypadku konieczności stosowania doustnych GKS przez co najmniej 3 miesiące wskazane jest skierowanie do poradni osteoporozy i wdrożenie odpowiedniej profilaktyki. Brakuje badań definiujących jednoznacznie fenotyp lub endotyp pacjentów najlepiej odpowiadających na dany rodzaj terapii biologicznej.

W przypadku omalizumabu dostępne są pierwsze badania dowodzące skuteczności tego przeciwciała również w astmie niealergiczej i astmie współistniejącej z przewlekłym zapaleniem zatok z polipami. W przypadku mepolizumabu podobną skuteczność obserwowano w przebiegu astmy atopowej i nieatopowej, astmy kortykosteroidozależnej oraz kortykosteroidoniezależnej, a kluczowe markery efektywności terapii to eozynofilia krwi obwodowej, odwracalność obturacji oskrzeli i masa ciała. Leki biologiczne stanowią interesującą alternatywę terapeutyczną w przypadku astmy ciężkiej współistniejącej z przewlekłym zapaleniem zatok, polipami nosa i nadwrażliwością na aspirynę oraz inne niesteroidowe leki przeciwzapalne. Niezbędne są dalsze badania typu *real life* ułatwiające optymalną kwalifikację pacjentów do poszczególnych typów terapii biologicznej.

ALOKACJA DO TERAPII BIOLOGICZNEJ WG GINA

Standardy GINA sugerują, że terapia anty-IgE powinna być stosowana u chorych na astmę ciężką, z uczuleniem (potwierdzonym testami skórnymi lub obecnością sIgE), stężeniem cIgE i masą ciała zgodnymi z zasadami dawkowania omalizumabu oraz zaostrzeniami choroby w ostatnim roku obserwacji. Terapia anty-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) lub anty-IL-5R (benralizumab) ma zastosowanie u pacjentów z zaostrzeniami w ostatnim roku i liczbą eozynofilów ≥ 300 komórek/ μ l. Przeciwciała anty-IL-4R (dupilumab) stosuje się u pacjentów z zaostrzeniami, liczbą eozynofilów ≥ 150 komórek/ μ l lub stężeniem FeNO ≥ 25 ppb, lub przewlekłe stosujących doustne GKS. Najnowszy dokument ATS/ERS, analizując wyniki dotychczasowych badań klinicznych, sugeruje, że terapia anty-IL-5 może być szczególnie skuteczna u dorosłych pacjentów z endotypem eozynofilowym oraz ciężką astmą kortykosteroidozależną, a potencjalnym punktem odcięcia liczby eozynofilów we krwi obwodowej może być wartość 150 komórek/ μ l. W przypadku terapii anty-IgE najwyższą skuteczność obserwowano w grupie dorosłych i młodzieży z liczbą eozynofilów > 260 komórek/ μ l, stężeniem tlenu azotu (FeNO) w powietrzu wydechowym $> 19,5$ ppb oraz astmą ciężką alergiczną.

Warto podkreślić, że lokalne (krajowe) kryteria kwalifikacji i dostępność leków w ramach systemów opieki zdrowotnej mogą istotnie wpływać na praktyczne zasady alokacji do leczenia biologicznego. Taka sytuacja ma

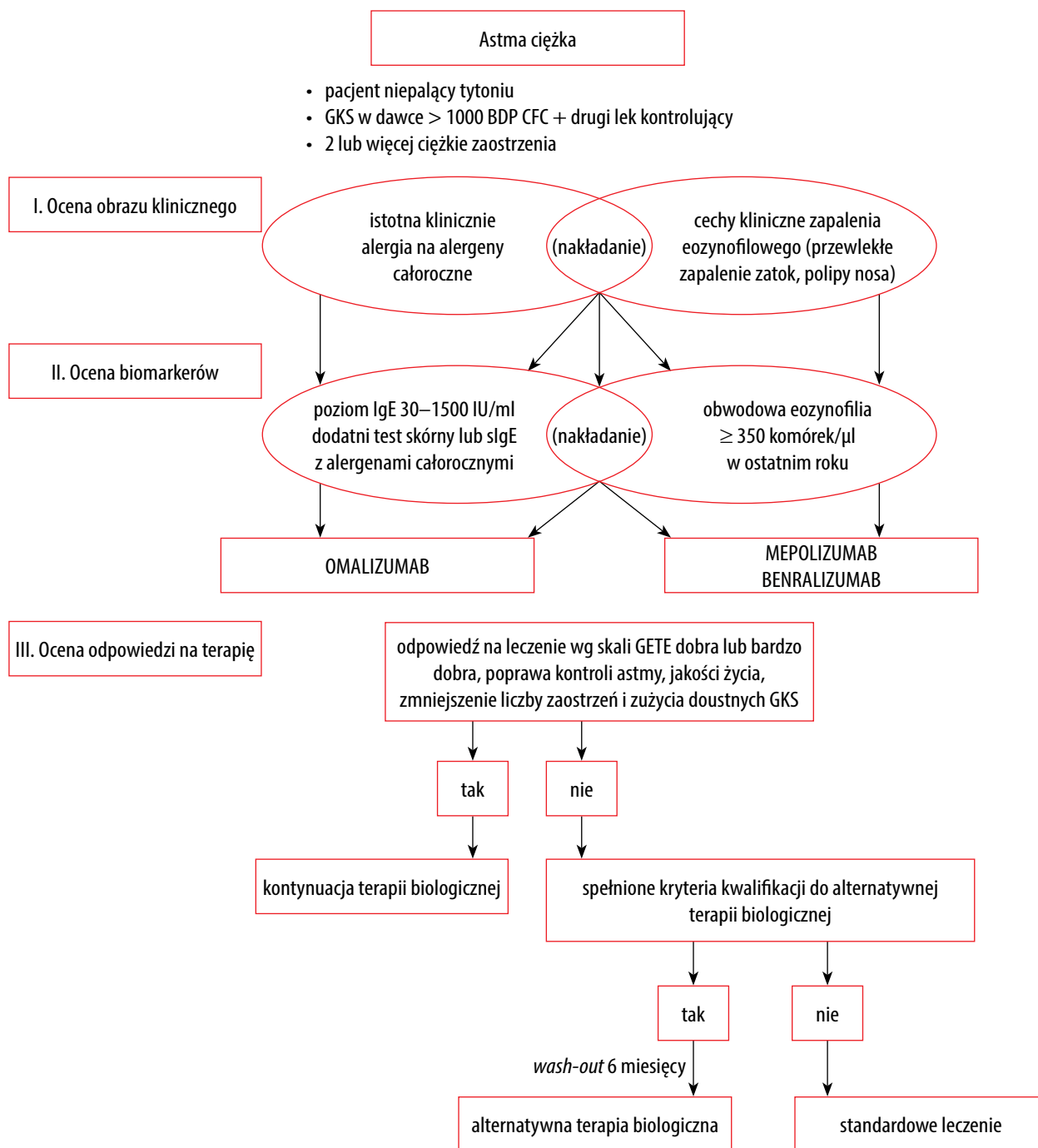
miejsce w Polsce, dlatego kryteria kwalifikacji do leczenia biologicznego, zgodne z założeniami dostępnych programów terapeutycznych, przedstawiono w kolejnej części tego stanowiska. Kryteria te nie są w pełni spójne z zaleceniami GINA.

TERAPIA BIOLOGICZNA ASTMY CIĘŻKIEJ W POLSCE

Leki biologiczne są dostępne dla chorych na astmę w Polsce w ramach programu terapeutycznego leczenia astmy ciężkiej. W praktyce założenia programu terapeutycznego nie muszą być zgodne z założeniami charakterystyk produktu leczniczego (ChPL) poszczególnych preparatów ani z przedstawionymi powyżej zaleceniami GINA. Specjaliści zajmujący się kwalifikacją i terapią pacjentów w ramach programu lekowego leczenia astmy ciężkiej są zobowiązani do śledzenia aktualizacji i zmian zapisów w treści programu (strona Ministerstwa Zdrowia: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nie-onkologiczne>) – załącznik B44 „Leczenie ciężkiej astmy alergiczej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”. Program lekowy astmy ciężkiej alergiczej prowadzony jest obecnie w Polsce w kilkudziesięciu ośrodkach, które mają podpisaną umowę z NFZ, a leki biologiczne podawane są w procedurze ambulatoryjnej lub w ramach jednodniowej hospitalizacji. Do programu kwalifikuje chorego specjalista alergolog lub pulmonolog pracujący w ośrodku, który ma podpisany kontrakt na udzielanie tego świadczenia, zgodnie z kryteriami zawartymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Algorytm alokacji do terapii biologicznej przedstawiono na rycinie 1. Dostępność terapii biologicznej może być ograniczona względami praktyczno-logistycznymi (dojazd, kwalifikacja do terapii, opieka w ośrodkach prowadzących leczenie w programie terapeutycznym, obciążenie ośrodków specjalistycznych). Według obecnych zapisów programu terapeutycznego (styczeń 2020) do leczenia biologicznego kwalifikują się świadczeniobiorcy z rozpoznaną astmą ciężką, a wybór leku zależy od fenotypu i endotypu choroby i powinien być poprzedzony pogłębioną diagnostyką różnicową, zgodnie z przedstawionymi powyżej zaleceniami GINA.

Do terapii anty-IgE (omalizumab) można włączyć pacjentów niepalących:

- powyżej 6. roku życia z ciężką, alergiczną astmą oskrzelową, niekontrolowaną pomimo stosowania wysokich dawek wGKS [> 1000 μ g dipropionianu beklometazonu na dobę u dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat, a u dzieci w wieku 6–11 lat > 400 μ g BDP lub innego GKS w dawce równoważnej, w połączeniu



RYCINA 1. Algorytm alokacji pacjenta do terapii biologicznej

z innym lekiem kontrolującym astmę (LABA, długo działające leki antymuskarynowe (LAMA), leki antyleukotriénowe)];

- z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub obecnością sIgE w surowicy;
- z dwoma lub więcej epizodami zaostrzeń astmy w roku (u dorosłych i dzieci ≥ 12 lat wymagającymi stosowania lub zwiększenia dawki doustnych GKS,

a u dzieci w wieku 6–11 lat pomimo stosowania wGKS):

- ze stężeniem cIgE w zakresie 30–1500 IU/ml i masą ciała 20–150 kg,
- w przypadku stężenia cIgE poniżej 76 IU/ml z potwierdzeniem uczulenia na alergeny całoroczne metodami *in vitro*,
- oraz przy spełnieniu co najmniej 2 z 5 cech braku dobrej kontroli astmy: 1) brak kontroli astmy

w kwestionariuszu ACQ ($> 1,5$ pkt), 2) pogorszenie jakości życia (np. mAQLQ $< 5,0$ pkt lub PAQLQ $< 5,0$ dla dzieci w wieku 6–11 lat), 3) hospitalizacja w ostatnim roku z powodu zaostrzenia astmy, 4) incydent ataku astmy zagrażający życiu (hospitalizacja w OIOM) w przeszłości, 5) utrzymująca się obturacja oskrzeli ($FEV_1 < 80\%$ wartości należnej),

- po wykluczeniu innych niż alergia na alergeny całoroczne czynników powodujących ciężki przebieg astmy.

Do terapii anti-IL-5 (mepolizumab) lub anti-IL-5R (benralizumab) można włączyć pacjentów dorosłych (powyżej 18 lat), niepalących:

- z ciężką astmą eozynofilową, z poziomem eozynofilów we krwi ≥ 350 komórek/ μ l na wizycie kwalifikacyjnej lub w czasie ostatnich 12 miesięcy;
- stosujących wysokie dawki wGKS (> 1000 μ g dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego GKS w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (LABA, LAMA, leki antyleukotrienowe);
- z dwoma lub więcej zaostrzeniami astmy, które wymagały stosowania lub zwiększenia dawki doustnych GKS;
- z utrzymującą się obturacją oskrzeli ($FEV_1 < 80\%$ wartości należnej);
- z objawami astmy niekontrolowanej (ACQ $> 1,5$ pkt) oraz pogorszeniem jakości życia (mAQLQ $< 5,0$ pkt),
- po wykluczeniu innych zespołów hipereozynofilii, zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału oraz innych istotnych klinicznie chorób płuc.

Ze względu na to, że liczba eozynofilów we krwi obwodowej jest kluczowym biomarkerem w kwalifikacji do terapii anti-IL-5/IL-5R, w przypadku wyniku < 350 komórek/ μ l warto powtórzyć badanie w okresie, gdy nie stosuje się u danego pacjenta GKS doustnych.

Przeciwwskazania do włączenia terapii biologicznej obejmują: nadwrażliwość na lek lub substancje pomocnicze, ciążę, karmienie piersią, jednoczesną terapię lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi oraz przyjmowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy (np. omalizumabu, mepolizumabu, benralizumabu) do 6 miesięcy od zakończenia terapii. Przeciwwskazaniem do terapii anti-IgE jest występowanie chorób współistniejących, które powodują ciężki przebieg astmy, a w przypadku terapii anti-IL-5/IL-5R innych istotnych klinicznie chorób płuc. Zapis ten jest zgodny z zasadami rozpoznawania i postępowania w astmie ciężkiej według zaleceń GINA. Przed włączeniem terapii biologicznej niezbędne jest potwierdzenie rozpoznania i zmniejszenie wpływu modyfikowalnych czynników uniemożliwiających

osiągnięcie dobrej kontroli choroby, w tym chorób współistniejących lub czynników środowiskowych. Warto podkreślić, że współistnienie innych chorób, w tym chorób płuc (np. przewlekłej obturacyjnej choroby płuc), nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do włączenia terapii biologicznej, jeżeli patomechanizmy, na które wpływają dostępne leki biologiczne (zgodnie z obrazem klinicznym i decyzją lekarza prowadzącego), stanowią kluczową przyczynę ciężkiego przebiegu astmy.

Kryteria wyłączenia z terapii biologicznej obejmują: wystąpienie zaostrzeń astmy w liczbie równej lub większej niż w roku poprzedzającym włączenie leczenia lub niespełnienie kryteriów skuteczności leczenia (wg skali GETE, poprawa ACQ i mAQLQ o $\geq 0,5$ pkt, zmniejszenie dawki doustnych GKS o ≥ 5 mg prednizonu). Leczenie w programie lekowym należy zakończyć u pacjentów, którzy wrócili do nałogu palenia tytoniu, nie stosują się do zaleceń lekarskich (w tym dotyczących systematyczności stosowania terapii biologicznej), w przypadku podjęcia leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi oraz wystąpienia któregośkolwiek z przeciwwskazań lub istotnych powikłań terapii biologicznej.

Omalizumab podawany jest w dawce zależnej od aktualnego stężenia całkowitego IgE (zaleca się uwzględnienie wyniku z ostatnich 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku) oraz aktualnej masy ciała pacjenta. Należy korzystać z aktualnej tabeli dawkowania przygotowanej przez producenta. Takie dawkowanie zapewnia uzyskanie i utrzymanie optymalnego stężenia leku w surowicy. W trakcie leczenia dawkę leku modyfikuje się wyłącznie w przypadkach istotnych zmian masy ciała chorego, które – zgodnie z tabelą dawkowania – wymagają podawania innej dawki leku. W praktyce omalizumab podawany jest w dawce 75–600 mg w 1 do 4 wstrzyknięć. Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg przy schemacie dawkowania co 2 tygodnie. Dawka mepolizumabu wynosi 100 mg podskórnie podawanego co 4 tygodnie. Benralizumab aplikowany jest w dawce 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni. Omalizumab, mepolizumab i benralizumab podaje się głęboko podskórnie w okolicę mięśnia naramiennego (alternatywnie – podskórnie w udo), pamiętając o wcześniejszej aspiracji.

Oceny efektywności terapii biologicznej dokonuje lekarz prowadzący chorego na podstawie obrazu klinicznego, tj. nasilenia objawów astmy, zużycia leków ratunkowych, zapotrzebowania na doustne i wziewne GKS, częstości zaostrzeń, konieczności doraźnej pomocy i jakości życia chorego. Zgodnie z założeniami programu lekowego pierwszej oceny skuteczności leczenia zaleca się dokonać po

24. tygodniu, a kolejne po 52., 104. oraz każdym kolejnym 52. tygodniu leczenia. Na podstawie tej oceny podejmuje się decyzję o kontynuacji leczenia u *responders* (bardzo dobra i dobra odpowiedź na leczenie) lub o zaprzestaniu leczenia u *non-responders* (umiarkowana i słaba poprawa lub pogorszenie). Do oceny skuteczności terapii poleca się skalę GETE (*Global Effectiveness Treatment Evaluation*): bardzo dobra odpowiedź na leczenie (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy), umiarkowana (zauważalna, ale ograniczona poprawa), słaba (brak znaczącej zmiany), pogorszenie przebiegu choroby. W celu obiektywizacji oceny klinicznej, szczególnie w badaniach klinicznych i programach terapeutycznych, zaleca się stosowanie walidowanych kwestionariuszy oceny kontroli astmy (np. ACQ) i jakości życia (np. mAQLQ). Ponadto ocenia się liczbę zaostrzeń i dawkę doustnych GKS. Dodatkowo wykonuje się spirometrię i badania laboratoryjne (morfologia i badania biochemiczne). Warto podkreślić, że parametry wydolności układu oddechowego (szczególnie opisywane w jednym punkcie czasowym) nie stanowią optymalnego sposobu oceny stopnia ciężkości choroby ani odpowiedzi na włączone leczenie biologiczne.

Obecne zapisy programu lekowego zalecają zawieszenie terapii biologicznej po upływie 24 miesięcy od podania pierwszej dawki leku, obserwację pacjenta (wizyty co 4–6 tygodni) przez minimum 6 miesięcy, ocenę stopnia kontroli astmy, a w przypadku pogorszenia kontroli – ponowne rozpoczęcie podawania leku. Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii biologicznej, jeśli spełnia kryteria włączenia i nie spełnia żadnego z kryteriów wyłączenia z programu. Decyzję o ponownym rozpoczęciu podawania tego samego leku biologicznego podejmuje lekarz specjalista prowadzący leczenie. Program terapeutyczny nie precyzuje kryteriów powrotu do terapii. W praktyce zaleca się ocenę liczby zaostrzeń astmy, zużycia leków, w szczególności doustnych GKS, utraty kontroli choroby i pogorszenia jakości życia (ocena za pomocą wystandaryzowanych kwestionariuszy ACQ i miniAQLQ, za istotną zmianę przyjmuje się różnicę o co najmniej 0,5 pkt). Interpretacja obecnych zapisów programu prowadzi do wniosku, że po ponownym rozpoczęciu podawania leku („odwieszenie” w programie) terapię biologiczną można stosować bezterminowo, przy utrzymaniu dobrej odpowiedzi na leczenie i braku przeciwwskazań do kontynuacji terapii.

Podobnie w przypadku zajścia w ciążę leczenie w programie zostaje zawieszone. W trakcie zawieszenia terapii pacjentka pozostaje w programie lekowym. Przebieg astmy i kontrola choroby są monitorowane (wizyty co 4–6 tygodni). Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby (kryteria jak wyżej).

PODSUMOWANIE

Metody terapii biologicznej astmy ciężkiej obejmują: terapię anti-IgE (omalizumab), anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab), przeciwciała skierowanego przeciwko podjednostce α receptora dla IL-5 (benralizumab) lub anti-IL-4R (dupilumab). Wyniki badań z randomizacją kontrolowanych placebo wykazały skuteczność leków biologicznych wyrażającą się poprawą kontroli choroby i jakości życia pacjentów. Obserwowano zmniejszenie konieczności stosowania leków ratunkowych oraz doustnych i wziewnych GKS, a także istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzeń choroby u chorych na ciężką astmę. Badania typu *real-life* potwierdziły skuteczność terapii biologicznej w astmie ciężkiej w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Leki biologiczne (omalizumab, mepolizumab i benralizumab) są dostępne dla pacjentów z astmą w Polsce w ramach programu terapeutycznego leczenia astmy ciężkiej. W praktyce założenia programu terapeutycznego mogą się zmieniać w kolejnych obwieszczeniach Ministra Zdrowia i nie muszą być zgodne z założeniami ChPL poszczególnych preparatów. Do programu kwalifikuje chorego specjalista alergolog lub pulmonolog pracujący w ośrodku, który ma podpisany kontrakt na udzielanie tego świadczenia, zgodnie z kryteriami zawartymi w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych.

BEZPIECZEŃSTWO TERAPII BIOLOGICZNEJ ASTMY

Działanie terapii biologicznej stosowanej w alergologii pierwotnie ograniczało się do blokowania przeciwciał IgE. Terapia biologiczna stosowana w kolejnych latach ma bezpośredni lub pośredni związek z funkcją eozynofilów, dlatego też komórki stały się głównym celem badań w zakresie bezpieczeństwa tego sposobu leczenia.

W 2013 r. Gleich i wsp. dokonali przeglądu prac dotyczących możliwych konsekwencji braku eozynofilów w organizmie. Autorzy na podstawie badań eksperymentalnych przeprowadzonych na modelach zwierzęcych oraz analizy chorób przebiegających ze zmniejszoną liczbą eozynofilów lub ich brakiem wykazali, że stan ten nie powoduje negatywnych konsekwencji w organizmie ssaków. Autorzy potwierdzili wcześniejsze obserwacje, że chociaż komórki te odgrywają bardzo istotną rolę w procesach homeostazy organizmu, to istnieją szlaki niezależne od eozynofilów, które mogą przynajmniej częściowo zastępować ich funkcje w tym zjawisku.

Udział eozynofilów w ochronie przed zakażeniami najczęściej kojarzony jest z infestacjami pasożytniczymi. Wyniki badań eksperymentalnych zaprzeczają zaburzeniom odporności zarówno przeciw pasożytniczej, jak i bakte-

ryjnej, wirusowej i grzybiczej u zwierząt pozbawionych eozynofili. Nie stwierdzono również zwiększenia ryzyka kancerogenezy z powodu zmniejszenia liczby eozynofili.

Są również badania, które zaprzeczają negatywnemu oddziaływaniu supresji funkcji lub też zmniejszenia liczby eozynofili na funkcję komórek plazmatycznych, regulację odpowiedzi immunologicznej albo mechanizmów naprawczych związane z remodelingiem.

Rzadziej zauważaną rolę eozynofili jest udział w homeostazie glukozy, zapobieganiu otyłości, regulowaniu rozwoju gruczołów piersiowych i przygotowaniu macicy do ciąży.

Danych zarówno z badań klinicznych, jak i badań przeprowadzonych po wprowadzeniu leków biologicznych do codziennej praktyki szybko przybywa, dlatego wiele z wymienionych powyżej wątpliwości co do bezpieczeństwa leków biologicznych zostało już wyjaśnionych. Ze względu jednak na odległe konsekwencje stosowania tej grupy leków, które są wpisane w naturę ich działania, nowe informacje, pochodzące również z badań obserwacyjnych, są stale analizowane. Najdłużej i u największej liczby osób ze schorzeniami alergicznymi stosowano omalizumab, dlatego o bezpieczeństwie tego leku wiadomo najwięcej.

ANAFILAKSJA

Najpoważniejszą reakcją wczesną bezpośrednio związaną z podaniem leków biologicznych może być anafilaksja.

Omalizumab

Omalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym zawierającym ok. 5% polipeptydów mysich. Oprócz ryzyka rozwoju reakcji nadwrażliwości na przeciwciało opisano kazuistyczne przypadki reakcji na składniki pomocnicze preparatu, np. polisorbit. W 2007 r. opublikowano raport AAAAI i ACAAI dotyczący występowania reakcji anafilaktycznych w czasie stosowania omalizumabu. W grupie 39 510 chorych leczonych omalizumabem reakcja anafilaktyczna wystąpiła w 0,09% przypadku. Nie odnotowano zgonów i niewydolności oddechowej wymagającej intubacji; 78% reakcji wystąpiło podczas podawania pierwszych trzech dawek leku. Ostatnie podsumowania kontrolowanych badań z omalizumabem dotyczące reakcji anafilaktycznych oceniają, że większość tych reakcji występuje podczas podania pierwszych trzech dawek, w 70% w ciągu 1 godziny od podania leku. Stopień ciężkości tych reakcji oceniano jako zagrażające życiu w 40%, spośród których 20% przypadków wiązało się z koniecznością hospitalizacji. Nie obserwowano zgonów ani trwałych negatywnych następstw zdrowotnych. Na podstawie badań postmarketingowych ogólne ryzyko wystąpienia anafila-

ksji oceniono na 0,2%. Współistnienie alergii pokarmowej, pokrzywki i płęć żeńska zwiększają to ryzyko.

Mepolizumab

Mepolizumab jest całkowicie humanizowanym mysim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko IL-5. Profil bezpieczeństwa tego leku jest bardzo wysoki. Reakcje anafilaktyczne według ChPL po podaniu leku występują rzadko, tj. poniżej 0,1%. Wyniki badań klinicznych wskazują, że pomimo wystąpienia reakcji alergicznych u 2% leczonych żadna z nich nie spełniała kryterium anafilaksji.

Reslizumab

Reslizumab jest całkowicie humanizowanym szczu-rym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko IL-5. Opisano przypadki reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaktycznych, po podaniu tego leku. Mogą one występować w czasie wlewu dożylnego lub ok. 20 minut po jego zakończeniu.

Benralizumab

Benralizumab jest humanizowanym mysim przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z zewnątrz-komórkowym receptorem IL-5R α eozynofili, a także receptorem Fc γ RIIIa komórek NK. Wiązanie z podjednostką α receptora warunkuje bezpieczeństwo leku, ponieważ te receptory występują jedynie na eozynofilach, bazofilach i prekursorach limfocytów B. Podjednostka β jest obecna na wszystkich leukocytach i jej blokowanie powodowałoby istotne działania niepożądane związane z dysfunkcją całej linii komórkowej leukocytów.

Ostre niepożądane reakcje nadwrażliwości obserwowane początkowo podczas wlewu dożylnego benralizumabu ustąpiły po wydłużeniu czasu podawania leku. Podawanie benralizumabu drogą podskórną nie powodowało takich reakcji. Pomimo że w wyniku podania leku dochodzi do gwałtownego rozpadu eozynofili, nie wykazano, aby produkty degranulacji tych komórek wywoływały objawy niepożądane. Ich stężenie zmniejsza się stopniowo wraz z upływem czasu od rozpoczęcia leczenia.

REAKCJE MIEJSCOWE I OGÓLNE

Omalizumab

Systematyczne przeglądy piśmiennictwa, zarówno wcześniejsze, jak i obecne, wskazują, że omalizumab ma dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji, a ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych jest porówny-

walne z placebo. Działania niepożądane u chorych na astmę otrzymujących omalizumab to: bóle głowy i reakcje miejscowe w miejscu wstrzyknięcia, takie jak zaczerwienienie, obrzęk, bolesność i świąd (częstość występowania tych objawów wynosi 1–10/100 pacjentów). Wśród dzieci w wieku 6–12 lat bóle głowy i podwyższenie temperatury ciała obserwowano nie więcej niż w 10% przypadków.

Mepolizumab

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym mepolizumabu są bóle głowy, które mogą dotyczyć ok. 10% chorych. Podobnie często mogą występować reakcje miejscowe i bóle pleców.

Benralizumab

W badaniu CALIMA oceniono, że 11% objawów niepożądanych u leczonych benralizumabem mogło mieć związek ze stosowanym leczeniem, przy czym tylko u 2% chorych spowodowało to odstawienie tego leku. Dwadzieścia cztery procent działań niepożądanych zakwalifikowano jako łagodne, 42% jako umiarkowane i 9% jako poważne. U 2% chorych leczonych benralizumabem wystąpiły reakcje miejscowe po podaniu leku, a u 3% objawy te oceniono jako reakcje nadwrażliwości, najczęściej w postaci pokrzywki.

ZAKAŻENIA

Omalizumab

Przeciwciała IgE biorą udział w obronie przed zakażeniami pasożytniczymi. Nieliczne doniesienia o zwiększeniu częstości występowania zakażeń pasożytniczych podczas leczenia omalizumabem spowodowały, że zwrócono uwagę na potencjalne ryzyko zakażenia nimi u osób mieszkających lub przeprowadzających się do rejonów endemicznych lub predysponowanych do tego rodzaju zakażeń. Niektórzy autorzy sugerują przerwanie podawania omalizumabu, jeżeli leczenie przeciwpasożytnicze jest nieskuteczne.

Mepolizumab i reslizumab

Według charakterystyki rejestracyjnej preparaty anty-IL-5 nie powinny być stosowane u chorych z zakażeniami pasożytniczymi ze względu na kluczowe znaczenie tych cytokin w odpowiedzi immunologicznej przeciwko pasożytom. Chociaż nie ma danych dotyczących stosowania mepolizumabu i reslizumabu w zakażeniach pasożytniczych, to ze względu na mechanizm działania tych leków nie zaleca się włączania lub kontynuowania lecze-

nia przed wyleczeniem chorych z tej infekcji. Nie wykazano zwiększenia częstości występowania zakażeń dróg oddechowych, w tym zapaleń płuc, u osób otrzymujących przeciwciała anty-IL-5 w stosunku do placebo.

NOWOTWORY

Omalizumab

W danych rejestracyjnych jako możliwe efekty niepożądane terapii wymienia się zwiększone ryzyko występowania chorób nowotworowych. W badaniu epidemiologicznym EXCELS oceniono w ciągu 5 lat częstość występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem omalizumabu już po wprowadzeniu tego leku do powszechnej praktyki klinicznej. Stwierdzono, że częstość występowania nowotworów w grupie osób leczonych omalizumabem była podobna do częstości w grupie kontrolnej. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration – FDA*), mimo że w badaniach dotyczących bezpieczeństwa omalizumabu częstość występowania nowotworów skóry (poza czerniakiem), piersi, prostaty, jelita grubego i płuc była podobna jak w grupie kontrolnej, wydała w 2014 r. ostrzeżenie, że jednak takie działanie należy brać pod uwagę.

Anty-IL-5

Także w przypadku stosowania przeciwciał anty-IL-5 pojawiły się obawy związane z ryzykiem rozwoju procesu nowotworowego wskutek publikacji doniesień dotyczących częstszego występowania raka podstawonokomórkowego, płaskonabłonkowego i raka prostaty w tej grupie pacjentów. Dalsze badania wskazały jednak, że ich występowanie nie odbiega od częstości znajdującej się w rejestrze SEER, w którym gromadzone są dane z badań klinicznych. Jedyny wyjątek stanowi chłoniak T-komórkowy u chorych leczonych mepolizumabem z powodu zespołu hipereozynofilowego (HES). Jednak zespół ten, jak wcześniej wykazano, często poprzedza występowanie chłoniaka, a hipereozynofilia jest uważana za czynnik biorący udział w jego patogenezie.

REAKCJE ZE STRONY UKŁADU KRAŻENIA I NACZYŃ

Omalizumab wydaje się bezpieczny dla układu sercowo-naczyniowego. Analiza wyników badań rejestracyjnych wykazała, że ryzyko wystąpienia takich powikłań jest porównywalne z placebo.

W trakcie leczenia omalizumabem opisano kilka przypadków zespołu Churga-Strauss. Istnieją jednak wątpliwości, czy występowanie tego zespołu jest związane ze stosowaniem tego leku czy też z jego wcześniejszą obec-

nością i ujawnianiem się objawów wskutek zmniejszania dawki GKS systemowych. Interesujące, że omalizumab jest jednocześnie badany jako metoda leczenia tego zespołu.

CIAŻA

Ocena ryzyka zastosowania omalizumabu w ciąży nie wykazała zwiększonej częstości występowania powikłań ciąży i porodu. W przypadku innych leków biologicznych, poza danymi rejestracyjnymi, brakuje takich doniesień.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że aktualnie rekomendowane leki biologiczne do leczenia astmy ciężkiej mają bardzo dobry profil bezpieczeństwa.

OMÓWIENIE BADAŃ KLINICZNYCH – TERAPIA BIOLOGICZNA ASTMY CIĘŻKIEJ

W ostatnich latach przeprowadzono liczne badania kliniczne nad skutecznością i bezpieczeństwem terapii biologicznych w astmie ciężkiej. Umożliwiły one rejestrację i wprowadzenie wielu leków do praktyki klinicznej. Ważnym uzupełnieniem badań rejestracyjnych są badania typu *real-life*, które obejmują duże grupy chorych i weryfikują wiedzę uzyskaną z badań z randomizacją przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Badania te pozwoliły odpowiedzieć na wiele ważnych pytań klinicznych, które dotychczas budziły liczne wątpliwości. Ich wyniki są w znacznym zakresie tożsame; udowodniono, że długotrwałe leczenie biologiczne wpisuje się w paradygmat leczenia chorób przewlekłych, czyli jest skuteczne pod warunkiem regularnego przyjmowania leku. Wstrzymanie leczenia prowadzi do ponownego pogorszenia kontroli astmy i wzrostu częstości zaostrzeń. Ważnym wspólnym mianownikiem niemal wszystkich badań klinicznych było stwierdzenie, że terapia biologiczna pozwala na istotne zmniejszenie, a nawet całkowite odstawienie doustnych GKS.

Pierwszym zarejestrowanym lekiem biologicznym był omalizumab. Od czasu jego rejestracji przeprowadzono ponad 25 badań klinicznych w warunkach *real-life* u chorych na ciężką astmę alergiczną. W 2017 r. opublikowano metaanalizę tych badań, w której stwierdzono, że omalizumab u większości pacjentów miał wysoką skuteczność kliniczną, sklasyfikowaną jako dobra lub bardzo dobra odpowiedź w skali GETE (*Global Evaluation of Treatment Effectiveness*), z poprawą FEV_1 , poprawą jakości życia mierzoną za pomocą testów AQLQ (*Asthma-related Quality-of-Life Questionnaire*) i ACT (*Asthma Control Test*), redukcją zużycia doustnych i wziewnych GKS oraz zmniejszeniem częstości zaostrzeń i hospitalizacji. Dostępne są również dane na temat długotrwałego stosowania omalizumabu. Przeprowadzono retrospektywną

analizę dziewięcioletniego okresu leczenia tym lekiem, w której wykazano, że długotrwałe leczenie jest skuteczne i bezpieczne. W retrospektywnym badaniu STELLAIR obejmującym 872 pacjentów stwierdzono, że omalizumab był podobnie skuteczny u chorych na ciężką astmę alergiczną z wysoką (> 300 komórek/ μ l) i niską (< 300 komórek/ μ l) liczbą eozynofiliów. Jest to ważne spostrzeżenie z praktycznego punktu widzenia, gdyż pozostałe leki biologiczne są przeznaczone wyłącznie dla chorych na ciężką astmę eozynofiliową. W badaniu EXPECT potwierdzono również bezpieczeństwo stosowania omalizumabu w czasie ciąży. Dane z rejestru eXpeRience, którego celem była ocena wpływu leczenia omalizumabem na zasoby systemu opieki zdrowotnej, wykazały, że odsetek pacjentów bez zaostrzeń wzrósł z 6,8% do 54,1% i 67,3% odpowiednio w 12. i 24. miesiącu leczenia, a zużycie leków z grupy SABA zmniejszyło się o ponad 50%.

Badania rejestracyjne mepolizumabu opublikowano pod akronimami DREAM, SIRIUS i MENSA. Do badania DREAM włączono 621 chorych na astmę ciężką niekontrolowaną w wieku 12–74 lat, z częstymi zaostrzeniami, eozynofilią w płwocinie powyżej 3% lub w rozmazie krwi obwodowej > 300 komórek/ μ l lub stężeniem FeNO > 50 ppb. Stwierdzono redukcję częstości zaostrzeń w zakresie od 39% do 48% w zależności od dawki mepolizumabu (75, 250 i 750 mg przez rok) u pacjentów otrzymujących terapię aktywną w porównaniu z placebo. W badaniu SIRIUS uzyskano zmniejszenie dawki doustnych GKS o 50%, liczby zaostrzeń o 32% i istotną poprawę kontroli astmy w porównaniu z placebo. Mepolizumab był w tym badaniu podawany w dawce 100 mg podskórnie u pacjentów z liczbą eozynofiliów we krwi ≥ 150 komórek/ μ l przy kwalifikacji lub ≥ 300 komórek/ μ l w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania. Podobnie w badaniu MENSA, w grupie 576 chorych na ciężką astmę w wieku 12–82 lat stwierdzono istotną redukcję liczby zaostrzeń, poprawę wskaźników spirometrycznych, kontroli astmy i jakości życia. Badanie COLUMBA było prowadzone metodą otwartą i stanowiło rozwinięcie badania DREAM. U chorych, którzy zakończyli udział w badaniu DREAM, stwierdzono wzrost częstości zaostrzeń astmy. Zostali oni ponownie zakwalifikowani do długotrwałego, trwającego średnio 3,5 roku (maksymalnie 4,5 roku), leczenia mepolizumabem w ramach badania COLUMBA. Stwierdzono 56-procentową redukcję zaostrzeń w porównaniu z okresem pomiędzy badaniami, zmniejszenie liczby eozynofiliów we krwi obwodowej o 78%, poprawę jakości życia przy jednoczesnym braku poważnych działań niepożądanych. Badanie COLUMBA ma duże znaczenie praktyczne. Dowodzi, że powrót do leczenia tym samym lekiem po okresie przerwy nie zmniejsza skuteczności leczenia, a także stanowi dowód na bezpieczeństwo długotrwałej

terapii. Dane z innego badania typu *real-life* (REALITI-A) potwierdzają skuteczność mepolizumabu w redukcji zaostżeń i dawek doustnych GKS.

Badania rejestracyjne nad skutecznością i bezpieczeństwem benralizumabu w ciężkiej astmie eozynofilowej są znane pod akronimami CALIMA i SIROCCO. W badaniu CALIMA uczestniczyło 2505 chorych w wieku 12–75 lat leczonych średnią lub wysoką dawką wGKS w połączeniu z LABA oraz z co najmniej dwoma zaostżeniami w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania. Pacjenci zostali zrandomizowani do grup otrzymujących benralizumab w dawce 30 mg podskórnie co 4 tygodnie, benralizumab w dawce 30 mg podskórnie co 8 tygodni (pierwsze 3 dawki w odstępach 4 tygodni) lub placebo przez 56 tygodni. Stwierdzono, że benralizumab statystycznie istotnie zmniejszał częstość zaostżeń astmy (o ok. 36% w schemacie podawania co 4 tygodnie i o 28% w schemacie podawania co 8 tygodni) w porównaniu z placebo. W badaniu SIROCCO benralizumab istotnie zmniejszał częstość zaostżeń astmy (o 45% w schemacie podawania co 4 tygodnie oraz o 51% w schemacie podawania co 8 tygodni) w porównaniu z placebo. Uzyskano również poprawę wskaźników spirometrycznych i poprawę kontroli astmy. Z praktycznego punktu widzenia szczególne znaczenie mają wyniki badania ZONDA, w którym oceniano wpływ benralizumabu na zmniejszenie dawki doustnych GKS u chorych na ciężką astmę. W badaniu zrandomizowano 220 pacjentów do leczenia aktywnego (benralizumab w dawce 30 mg podskórnie co 4 lub 8 tygodni, pierwsze 3 dawki podawane w odstępach co 4 tygodnie) lub placebo. U chorych leczonych benralizumabem stwierdzono istotne zmniejszenie średniej dawki doustnych GKS o 75% w porównaniu z wyjściową wartością w leczeniu aktywnym w porównaniu z 25% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Częstość zaostżeń astmy w porównaniu z placebo była o 55% mniejsza w schemacie podawania leku co 4 tygodnie i 70% mniejsza w schemacie podawania co 8 tygodni. Ważną cechą benralizumabu jest szybki początek działania i wyraźne efekty kliniczne już po 4 tygodniach terapii.

Pacjenci, którzy ukończyli badanie SIROCCO, CALIMA lub ZONDA i zgłaszali chęć kontynuacji leczenia, zostali włączeni do badania BORA, które trwało 56 tygodni w przypadku osób dorosłych i 108 tygodni w przypadku dzieci. Wyniki badania BORA zintegrowano z poprzednimi badaniami, co pozwoliło na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dwuletniego okresu leczenia. Najważniejsze punkty końcowe poprzednich badań, tj. zmniejszenie częstości zaostżeń o 50%, poprawa funkcji płuc manifestująca się wzrostem FEV₁ i poprawa jakości życia, zostały utrzymane po 2 latach terapii. Profil zdarzeń niepożądanych był podobny jak w badaniach SIROCCO i CALIMA. Spośród wielu pozytywnych efek-

tów leków biologicznych największe znaczenie ma możliwość redukcji dawki, a nawet całkowitego odstawienia doustnych GKS. Mepolizumab pozwolił na zmniejszenie dawki doustnych GKS o 50%, a 6% pacjentów odstawilo je całkowicie. Podobne wyniki uzyskano podczas leczenia benralizumabem: 50% chorych zmniejszyło dawkę, a 33% odstawilo doustne GKS. Leczenie dupilumabem również pozwoliło na 50-procentowe zmniejszenie dawki i odstawienie doustnych GKS u 23% chorych.

W badaniu z nowym, jeszcze niezarejestrowanym w Polsce lekiem biologicznym, jakim jest dupilumab, zrandomizowano 1902 pacjentów z niekontrolowaną ciężką astmą do grup przyjmujących ten lek w dawkach 200 mg lub 300 mg i placebo. Stwierdzono, że dupilumab zmniejszał częstość zaostżeń o 47,7% oraz poprawiał FEV₁ średnio o 0,32 l. Leczenie dupilumabem pozwoliło również na 50-procentowe zmniejszenie dawki i odstawienie doustnych GKS u 23% chorych.

TERAPIA BIOLOGICZNA ASTMY – TERAŻNIEJSZOŚĆ I PERSPEKTYWY

Dynamiczny rozwój badań pozwalający na coraz głębsze poznanie złożonej patofizjologii astmy stanowi podstawę do stosowania terapii biologicznej. Wskazania do tego leczenia oparte są na zróżnicowaniu fenotypowym i endotypowym astmy. Dominującą rolę w patomechanizmie astmy odgrywają mediatory zapalenia typu T2 uwalniane z limfocytów T typu *helper* (Th2), komórek ILC2 (*innate lymphoid cells*, naturalne komórki limfoidalne wrodzonej odporności typu 2) i limfocytów B. U części chorych zapalenie uwarunkowane jest funkcją komórek nie-T2.

Astma zakwalifikowana zgodnie z kryteriami ERS/ATS jako astma ciężka w fazie 5. stopnia braku kontroli stanowi wskazanie do terapii biologicznej.

Terapia biologiczna blokuje bioaktywność określonego ognia kaskady reakcji zapalnej.

Immunoglobulina E (IgE) była pierwszym celem terapii biologicznej. Potwierdzono skuteczność takiego postępowania w ciężkiej astmie alergicznej, co zostało usankcjonowane rekomendacją amerykańskiej FDA w 2001 r. W 1987 r. w laboratorium Stanwortha powstała koncepcja blokowania funkcji domeny CH4 przeciwciała IgE, odgrywającego kluczową rolę w aktywacji mastocytów. Pionierska koncepcja tych badań i ich wyniki stały się podstawą do wprowadzenia do terapii astmy monoklonalnego przeciwciała anti-IgE. Swoista IgE jest odpowiedzialna za inicjację i utrzymywanie się immunologicznego odczynu zapalnego w obrębie drzewa oskrzelowego.

W kolejnych latach wykazano dużą skuteczność terapii anty-IL-5 w ciężkiej astmie zależnej od komórek T2 z istotną rolą zapalenia eozynofilowego. IL-5 odgrywa kluczową

rolę w procesie różnicowania, dojrzewania, rekrutacji i aktywacji eozynofili, a także w rozwoju i podtrzymywaniu reakcji zapalnej, która bezpośrednio koresponduje z nadreaktywnością oskrzeli, immanentną cechą astmy.

Leki biologiczne o charakterze przeciwciał monoklonalnych oddziałujące na aktywność tej cytokiny to: mepolizumab, reslizumab, benralizumab. Są rekomendowane przez FDA i EMA (*European Medical Agency*) oraz zalecane przez najnowsze wytyczne GINA (*Global Initiative on Asthma Management*) jako skuteczne i bezpieczne.

Mepolizumab i reslizumab to przeciwciała, które wiążą się z IL-5 i na tej drodze uniemożliwiają wiązanie się tej cytokiny z receptorem, a tym samym hamują jej funkcję.

Benralizumab blokuje funkcję receptora IL-5, wiążąc się z podjednostką α tego receptora. Wiąże się on również z domeną Fc γ RIIIa na komórkach NK (*natural killer*), co powoduje apoptozę eozynofili w procesie cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (*antibody dependent cellular cytotoxicity* – ADCC).

Dupilumab, posiadający rekomendację FDA od 2018 r., hamuje szlak aktywacji odpowiedzi typu Th2 zależny od IL-4 i IL-13 poprzez wiązanie się z podjednostką α receptora dla IL-4, który jest tożsamy z receptorem dla IL-13.

Powyższe leki biologiczne są stosowane w praktyce klinicznej. Wyniki badań i doświadczenie kliniczne dostarczyły dowodów na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo takiego postępowania w astmie o ciężkim przebiegu niedostatecznie kontrolowanej przez klasyczną farmakoterapię. Skuteczność ta wyraża się profilaktyką zaostrzeń choroby, możliwością odstawienia doustnych GKS, poprawą funkcji wentylacyjnych płuc i jakości życia.

Endotyp astmy ciężkiej zależny od limfocytów T2 pozwala na wybór terapii biologicznej anty-IgE lub anty-IL-5. Kolejny etap diagnostyczny to rozróżnienie astmy z dominacją cech alergii (*allergic predominant asthma*) lub eozynofilii (*eosinophilic predominant asthma*).

Celem aktualnie rekomendowanych do stosowania w praktyce klinicznej leków biologicznych jest szlak zapalenia zależnego od komórek T2. Trwają badania zmierzające do wprowadzenia do terapii astmy kolejnych leków biologicznych. Dotyczą one głównie zapalenia zależnego od komórek T2 mediowanego funkcją alarmin. W fazie badań klinicznych są leki hamujące funkcję białka TLSP (tezepelumab), jak również oddziałujące na funkcję IL-33, zarówno bezpośrednio, jak i za pośrednictwem receptora swoistego dla tej cytokiny. Dotychczasowe wyniki badań są zachęcające. Są również prowadzone badania eksperymentalne na modelu zwierzęcym, których celem jest ocena możliwości stosowania przeciwciała anty-IL-13 w nebulizacji. Obiecujące są również wyniki badań wskazujące na zasadność blokowania receptora prostaglandyny D2 (PGD2).

Przeciwciała monoklonalne hamujące funkcję IL-13 (lebrizumab, tralokinumab) nie uzyskały dotychczas rekomendacji klinicznej, podobnie jak przeciwciała anty-IL-9 (enokizumab) oddziałujące supresyjnie na aktywność mastocytów.

Hamowanie aktywacji limfocytów poprzez blokowanie antygenu błonowego CD25⁺ tożsamego z podjednostką α (daklizumab) wykazało niski profil bezpieczeństwa.

Trwają badania, których celem jest ocena możliwości zastosowania leków biologicznych modulujących kaskadę reakcji zapalnej niezależnej od limfocytów T2. Leki biologiczne, których celem jest hamowanie funkcji IL-17, IL-22 i cząsteczek adhezyjnych, są w fazie wczesnej oceny.

Terapia łączona, polegająca na jednoczesnym blokowaniu kilku szlaków reakcji zapalnej, budzi nadzieję. Badania eksperymentalne sugerują taką możliwość. Zauważa się potencjalną rolę jednoczesnego blokowania funkcji kilku cytokin, np. IL-25, IL-33 i TLSP.

TERAPIA BIOLOGICZNA W DOBIE PANDEMII COVID-19

COVID-19 jest chorobą wywołaną przez koronawirusa SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Epidemia rozpoczęła się w listopadzie 2019 r. w mieście Wuhan, w prowincji Hubei w środkowych Chinach. W następnych tygodniach rozprzestrzeniła się w całych Chinach. Pod koniec stycznia 2020 r. dotarła do Europy, a pierwsze jej przypadki rozpoznano we Francji. Pierwszy przypadek w Polsce wykryto 4 marca 2020 r. W połowie marca 2020 r. chorobę tę rozpoznawano w większości krajów świata, w związku z czym 11 marca 2020 r. Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła pandemię COVID-19.

Koronawirus SARS-CoV-2 jest wirusem z pojedynczą nicią RNA, powodującym ostrą chorobę układu oddechowego, która w niektórych aspektach przypomina infekcje wywołane przez SARS-CoV-1 i MERS-CoV. Do najczęstszych objawów należą kaszel, gorączka i uczucie duszności. W niektórych przypadkach prowadzi do niewydolności oddechowej i konieczności intensywnej opieki medycznej. Zakażenie SARS-CoV-2 może powodować objawy ze strony innych układów, takich jak układ pokarmowy, nerwowy, moczowy i krwionośny, zaburzenia krzepnięcia, niewydolność wielonarządową i posocznice. Ze względu na dominujące objawy COVID-19 obejmujące układ oddechowy powstają pytania dotyczące terapii astmy oskrzelowej, szczególnie leczenia biologicznego. Podstawowe zagadnienia to ryzyko zakażenia wirusem SARS-CoV-2 i rozwoju ciężkiej postaci COVID-19 w trakcie leczenia biologicznego astmy, zalecenia utrzymania lub zaprzestania leczenia biologicznego oraz możliwość jego rozpoczynania w trakcie trwania pandemii.

Aktualne wytyczne rekomendują do terapii biologicznej astmy leki biologiczne ukierunkowane na odpowiedź typu 2, przy czym w Polsce w programach terapeutycznych dostępne są przeciwciała przeciw IgE, IL-5 i podjednostce α receptora IL-5. Leczenie biologiczne pozwala utrzymać lepszą kontrolę astmy oskrzelowej, zmniejsza nasilenie stanu zapalnego, zużycie GKS o działaniu systemowym i częstość zaostrzeń. Zaprzymanie stosowania leczenia biologicznego może spowodować nasilenie zapalenia dróg oddechowych i zwiększyć podatność na infekcje wirusowe.

W badanej populacji z Wuhan 140 chorych nie zgłaszało rozpoznanej wcześniej astmy, a w grupie osób hospitalizowanych z powodu ciężkiego przebiegu COVID-19 astma występowała jedynie u 0,9%, czyli znacznie rzadziej niż w populacji ogólnej, co może świadczyć o tym, że astma nie jest czynnikiem ryzyka infekcji SARS-CoV-2. Dotychczas nie opisano rozpoznania choroby COVID-19 u osoby leczonej biologicznie z powodu astmy ciężkiej, dlatego zalecenia opierają się na wcześniejszych doniesieniach dotyczących zakażenia innymi koronawirusami powodującymi ciężkie choroby układu oddechowego (SARS-CoV-1 i MERS) oraz na wstępnych wynikach badań patogenetycznych chorych na COVID-19.

Aktualne dane wskazują na brak wpływu leczenia biologicznego astmy ciężkiej na ryzyko zakażenia wirusem SARS-CoV-2 i cięższego przebiegu COVID-19.

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) dotyczące leczenia biologicznego astmy ciężkiej w trakcie pandemii COVID-19 przedstawiono poniżej.

1. Kontynuacja leczenia – zaleca się kontynuację leczenia biologicznego preparatami anti-IgE lub anti-IL-5 u chorych na astmę ciężką.
2. Zaprzymanie leczenia – w przypadku potwierdzenia infekcji SARS-CoV-2 należy przerwać leczenie biologiczne anti-IgE lub anti-IL-5.
3. Rozpoczynanie leczenia – dopuszczalne jest rozpoczynanie, a następnie kontynuowanie terapii biologicznej przeciwciałami anti-IgE lub anti-IL-5 u chorych na ciężką astmę zgodnie z obowiązującym programem lekowym Narodowego Funduszu Zdrowia.

W każdym przypadku leczenie powinno być dostosowane do stanu pacjenta i nowych dostępnych zaleceń Ministerstwa Zdrowia związanych z programami terapeutycznymi oraz aktualnych warunków. Należy uwzględnić ogólne zalecenia dotyczące bezpieczeństwa leczenia, tzn. w przypadku niezbędnej wizyty, jeżeli jest to możliwe, pacjenci powinni być przyjmowani w trybie ambulatoryjnym w specjalne wydzielonych pomieszczeniach, świadczeniodawca powinien wydzielić pomieszczenia tak, aby maksymalnie skrócić „drogę pacjenta” do miejsca udzielenia świadczenia, a ich organizacja powinna zapewnić bezpieczeństwo pacjentom, ustanowionym przez nich przedstawicielom ustawowym oraz personelowi medycznemu.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Accordini S, Bugiani M, Arossa W, et al. Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-based study. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141: 189-98.
2. Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologics (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. *Allergy* 2020; 75: 1023-42.
3. Agache I, Adkiss CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes and theratypes of allergic diseases. *J Clin Invest* 2019; 130: 1493-503.
4. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5: 536-44.
5. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. Real-life effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1362-70.
6. Bargagli E, Madioni C, Olivieri C, et al. Churg-Strauss vasculitis in a patient treated with omalizumab. *J Asthma* 2008; 45: 115-6.
7. Bousquet J, Chiron R, Humbert M. Biologics in asthma: difficulties and drawbacks. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: 1921-8.
8. Boyman O, Kaegi C, Adkiss M, et al. EAACI IG Biologics task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy* 2015; 70: 727-54.
9. Busse WW, Katial R, Gossage D, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1237-42.
10. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486-96.
11. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 355-66.
12. Cataldo D, Louis R, Michils A, et al. Severe asthma: oral corticosteroid alternatives and the need for optimal referral pathways. *J Asthma* 2020 doi: 10.1080/02770903.2019.1705335.
13. Chastek B, Korner S, Nagar SP, et al. Economic burden of illness among patients with severe asthma in a managed care setting. *J Manag Care Spec Pharm* 2016; 22: 848-61.
14. Chen S, Golam S, Myers J, et al. Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA steps 4 or 5 treatment. *Curr Med Res Opin* 2018; 34: 2075-88.
15. Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1431-44.
16. Corren J, Weinstein S, Janka L, et al. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest* 2016; 150: 789-98.
17. Cox L, Platts-Mills TAE, Finegold I, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asth-

- ma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1373-7.
18. Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, et al. Long-term “real-life” safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: a nine-year study. *Respir Med* 2017; 130: 55-60.
19. Doroudchi A, Pathria M, Modena BD. Asthma biologics. Comparing trial designs, patient cohorts and study results. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124: 44-56.
20. FDA drug safety communication: FDA approves label changes for asthma drug Xolair (omalizumab), including describing slightly higher risk of heart and brain adverse events. 2014. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm414911.htm>. Accessed June 1, 2016.
21. FitzGerald JM, Bleecker ER, Bourdin A, et al. Two-year integrated efficacy and safety analysis of benralizumab in severe asthma. *J Asthma Allergy* 2019; 12: 401-13.
22. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2128-41.
23. GINA 2019 Global Strategy for Asthma Management and Prevention GINA – Revised 2019. www.ginasthma.org
24. GINA Difficult to treat and severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management V 2.0 April 2019. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>
25. Giovannini M, Mori F, Barni S, et al. Omalizumab and mepolizumab in the landscape of biological therapy for severe asthma in children: how to choose? *Ital J Pediatr* 2019; 45: 151.
26. Gleich GJ, Klion AD, Lee JJ, Weller PF. The consequence of not having eosinophils. *Allergy* 2013; 68: 829-35.
27. Gotlib J. World Health Organization – defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017; 92: 1243-59.
28. Harrison T, Canonica GW, Gemzoe K, et al. Late breaking abstract – effectiveness and safety of mepolizumab in real-world clinical practice: the REALITI – a study. *Eur Respir J* 2019; 54: OA2104.
29. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 896-902.
30. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020; 55: pii: 1900588.
31. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-approves-label-changes-asthma-drug-xolair-omalizumab-including-january-2020>.
32. Humbert M, Taillé C, Mala L, et al.; STELLAIR investigators. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J* 2018; 51: pii: 1702523.
33. Iribarren C, Rahmaoui A, Long AA, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1489-95.
34. Iribarren C, Rothman KJ, Bradley MS, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: pooled analysis of patient-level data from 25 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1678-80.
35. Jacobsen EA, Helmers RA, Lee JJ, Lee NA. The expanding role(s) of eosinophils in health and disease. *Blood* 2012; 120: 3882-90.
36. Katial RK, Bensch GW, Busse WW, et al. Changing paradigms in the treatment of severe asthma: the role of biologic therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5 (2 Suppl): S1-14.
37. Khan DA. Hypersensitivity and immunologic reactions to biologics: opportunities for the allergist. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117: 115-20.
38. Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1742-51.
39. Leung E, Al Efraij K, FitzGerald JM. The safety of mepolizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16: 397-404.
40. Li J, Goulding M, Seymour S, Starke P. EXCELS study results do not rule out potential cancer risk with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 135: 289.
41. Lieberman PL, Umetsu DT, Carrigan GJ, Rahmaoui A. Anaphylactic reactions associated with omalizumab administration: analysis of a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 913-5.e2.
42. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 560-7.
43. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther* 2016; 38: 2058-70.
44. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of biologics in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 433-45.
45. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2448-58.
46. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 407-12.
47. Nucala labelling. Food and Drug Administration. First approval: 11/04/2015. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125526Orig1_s000L1b.pdf.
48. Nucala: EPAR – Product Information. European Medicines Agency. First published: 03/12/2015. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf.
49. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Adkiss M, Adkiss CA. The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12: 733-43.
50. Palomares O, Untersmayr E, Guterthum J, et al. Biologicals in allergic diseases and asthma. Toward personalized medicine and precision: highlights of the 3rd EAACI Master Class on Biologicals, San Lorenzo de El Escorial, Madrid, 2019. *Allergy* 2020; 75: 936-40.
51. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651-9.
52. Pelaia C, Busceti MT, Vatrella A, et al. Real-life rapidity of benralizumab effects in patients with severe allergic eosinophilic asthma: assessment of blood eosinophils, symptom control, lung function and oral corticosteroid intake after the first drug dose. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; 58: 101830.
53. Pelaia C, Calabrese C, Vatrella A, et al. Benralizumab: from the basic mechanism of action to the potential use in the biological therapy of severe eosinophilic asthma. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 4839230.
54. Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med* 2016; 111: 21-9.

55. Puéchal X, Rivereau P, Vinchon F. Churg-Strauss syndrome associated with omalizumab. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 364-6.
56. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 551-6.
57. Roufosse F. Targeting the interleukin-5 pathway for treatment of eosinophilic conditions other than asthma. *Front Med* 2018; 5: 49.
58. Roufosse FE, Kahn JE, Gleich GJ, et al. Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 461-7.e1-5.
59. Kowalski ML, Bartuzi Z, Bręborowicz A, et al.; w ramach Sekcji PTA „Mikrobiom, infekcje a alergia”. Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2. *Alergologia Polska* 2020; 7: 57-63.
60. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470-7.
61. Vaglio A, Moosig F, Zwerina J. Churg-Strauss syndrome: update on pathophysiology and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 24-30.
62. Van Ganse E, Laforest L, Pietri G, et al. Persistent asthma: disease control, resource utilization and direct costs. *Eur Respir J* 2002; 20: 260-7.
63. Versano S, Segev D, Shitrit D. Severe and non-severe asthma in the community: a large electronic database analysis. *Respir Med* 2017; 123: 131-9.
64. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 21-40.
65. Xolair labelling. Food and Drug Administration. First approval: 06/20/2003. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103976s5231lbl.pdf
66. Xolair: EPAR – Product Information. European Medicines Agency. First published: 13/08/2009. https://www.ema.europa.eu/documents/productinformation/xolair-epar-product-information_en.pdf.